

Über die Synthese
partiell hydrierter Diphenyl-carbonsäuren
die zu den Doisynolsäuren in Beziehung stehen
und über das 2-Methyl-protoanemonin

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen
zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von
GERHARD SATZINGER
aus Nürnberg

VERLAG CHEMIE . GMBH . WEINHEIM/BERGSTR.

1959

Als Dissertation genehmigt von der
Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Erlangen

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Februar 1958

Dekan: Universitätsprofessor Dr. Rudolf Fleischmann

Berichterstatter: Privatdozent Dr. Emil Buchta

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. Gerhard Hesse

Sonderdruck aus: Chemische Berichte **92**, 449, 468, 471 (1959)

SONDERDRUCK AUS
CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft

EMIL BUCHTA und GERHARD SATZINGER

Partiell hydrierte substituierte Biphenyl-carbonsäuren

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen



Chem. Ber. 92. Jahrg., 1959

Nr. 2, Seiten 449–468



Digitized by the Internet Archive
in 2026

EMIL BUCHTA und GERHARD SATZINGER¹⁾

Partiell hydrierte substituierte Biphenyl-carbonsäuren

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen

(Eingegangen am 24. Oktober 1958)

Unter der Einwirkung von Piperidin kondensieren sich Brenztraubensäure und Aceton zur α -Hydroxy- α -methyl-lävulinsäure, die beim Erwärmen mit Eisessig/konz. Salzsäure zu α -Methyl- β -acetyl-acrylsäure (IV) dehydratisiert wird. Mit 2,3-Dimethyl-butadien-(1,3) bildet IV 1,3,4-Trimethyl-6-acetyl- Δ^3 -tetrahydrobenzoesäure. Methyl-vinyl-phenyl-carbinol und 2-[*p*-Methoxy-phenyl]-butadien-(1,3), die durch 1,2-Addition von Phenyl-lithium bzw. *p*-Methoxy-phenyl-lithium an Methyl-vinyl-keton dargestellt werden, geben nach Diels-Alder mit β -Acetyl-acrylsäure jeweils ein Gemisch der beiden theoretisch möglichen strukturierten partiell hydrierten Biphenyl-carbonsäuren, deren Struktur durch Überführung in schon bekannte bzw. neu synthetisierte Substanzen bewiesen wird.

Vor einigen Jahren berichtete der im Titel Erstgenannte über die Verwendung von β -Acetyl-acrylsäure und α -Methyl- β -äthyl-acrolein²⁾ bzw. von α -Methyl- β -äthyl-acrylsäure³⁾ als philodien Komponenten für Synthesen nach Diels-Alder. Die Kombination dieser ungesättigten Verbindungen mit 1-Vinyl-3,4-dihydro-naphthalin-Derivaten schien einen verhältnismäßig einfachen Weg zu den von K. MIESCHER und Mitarbb.

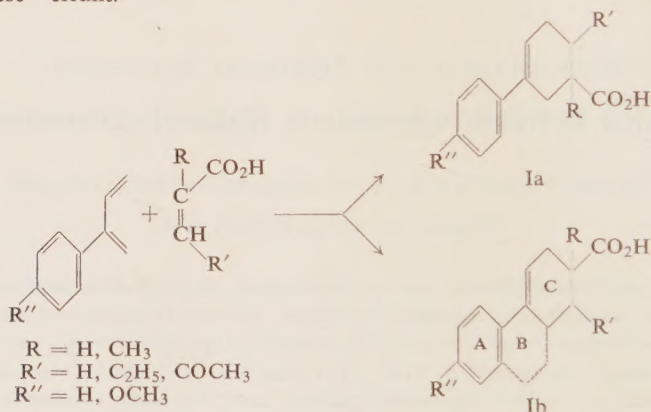
¹⁾ Teil der Dissertat. G. SATZINGER, Univ. Erlangen 1958 (experimentell abgeschlossen im August 1957).

²⁾ Chem. Ber. **81**, 254 [1948].

³⁾ Naturwissenschaften **35**, 255 [1948].

kurz vorher gewonnenen oestrogen hochwirksamen Doisynolsäuren zu eröffnen. Es zeigte sich jedoch, daß eine durch Diensynthese aus α -Methyl- β -äthyl-acrylsäure und 6-Methoxy-1-vinyl-3,4-dihydro-naphthalin erhaltene 7-Methoxy-methyl-äthyl-hexahydro-phenanthren-carbonsäure⁴⁾ nicht identisch war mit dem von G. ANNER und K. MIESCHER⁵⁾ synthetisierten oestrogen wirksamen Methyläther der *racem.* α -Mono-dehydro-doisynolsäure.

Die vorliegende Arbeit ist eine Fortführung unserer Versuche zur Synthese von Verbindungen, die zu den Doisynolsäuren in Beziehung stehen. Wir berichten im Abschnitt A über eine neue Darstellungsweise für α -Methyl- β -acetyl-acrylsäure (IV) sowie über die Brauchbarkeit der Säure für Diensynthesen. In den Abschnitten B und C werden partiell hydrierte substituierte Biphenyl-carbonsäuren beschrieben, die aus 2-Phenyl- und 2-[*p*-Methoxy-phenyl]-butadien-(1.3) und geeignet substituierten Acrylsäuren entstehen. Die Addukte von der Struktur Ib können als Doisynolsäuren, denen der Ring B fehlt, betrachtet werden. Die an eine hohe oestrogene Aktivität zu stellende Forderung, daß — wie in der α -Form der *racem.* Mono- bzw. Bisdehydro-doisynolsäure — CO₂H und R' *cis*-ständig sein müssen, ist nach dem *cis*-Prinzip der Diensynthese⁶⁾ erfüllt.



Die Adduktbildung ist auch aus einem anderen Grunde von Interesse. Wenn sowohl das Dien als auch der dienophile Partner einfach substituiert sind, kann eine Synthese zu den beiden möglichen Strukturisomeren führen. Vor allem K. ALDER und Mitarbb.⁷⁾ haben in neuester Zeit solche Additionsreaktionen systematisch untersucht und einige Gesetzmäßigkeiten bezüglich der Anordnung der Substituenten am gebildeten Sechsring aufgefunden. In unserem Falle hatten wir zu prüfen, wie sich eine dieser Additionsregeln bei der Diensynthese zwischen einem einfach substituierten Dien und einer mehrfach und ungleich in 1.2-Stellung substituierten dienophilen Komponente im Widerstreit der dirigierenden Liganden CO₂H, R und R' ausnimmt.

4) E. BUCHTA und H. BAYER, Chem. Ber. **90**, 1647 [1957].

5) Experientia [Basel] **2**, 409 [1946]; Helv. chim. Acta **29**, 1889 [1946].

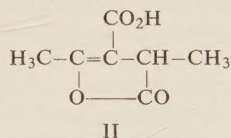
6) K. ALDER und G. STEIN, Angew. Chem. **50**, 510 [1937].

7) Literatur bei K. ALDER und M. SCHUMACHER in Fortschr. Chem. org. Naturstoffe, Bd. X, S. 21, Verlag Springer, Wien 1953.

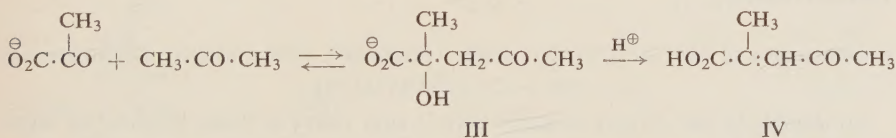
A. EINE NEUE DARSTELLUNGSWEISE FÜR α -METHYL- β -ACETYL-ACRYLSÄURE
UND 1,3,4-TRIMETHYL-6-ACETYL- Δ^3 -TETRAHYDRO-BENZOE SäURE

Die α -Methyl- β -acetyl-acrylsäure (IV) wurde erstmals von T. AJELLO und S. CUSMANO⁸⁾ aus 2,4-Dimethyl-isonitroso-pyrrol über verschiedene Zwischenstufen in schlechter Ausbeute erhalten. In neuerer Zeit befaßten sich englische Forscher mit der Gewinnung von IV, doch lieferte kein Verfahren die präparativ notwendigen Mengen. So berichteten R. A. BAXTER, W. L. NORRIS und D. S. MORRIS⁹⁾ von einer Darstellung „in low yield“, die sich an die Methode von L. WOLFF¹⁰⁾ für die β -Acetyl-acrylsäure anlehnt, ohne jedoch eine Vorschrift anzugeben. Im Jahre 1951 fanden E. R. H. JONES, T. Y. SHEN und M. C. WHITING¹¹⁾, daß bei der Einwirkung von Nickelcarbonyl auf Pentin-(3)-on-(2) — gelöst in einem Gemisch aus Wasser, Methanol und Eisessig — bei 65–70° u. a. die *cis*- und *trans*-Form von IV nebeneinander entstehen. Schließlich wurde die Säure vor kurzem unter den Autoxydationsprodukten des Mesityloxyds entdeckt (Ausbeute 1%)¹²⁾.

Wir versuchten zunächst, wie schon R. A. BAXTER und Mitarbb.⁹⁾ angedeutet hatten, durch Bromierung von α -Methyl-lävulinsäure und Abspaltung von HBr zum Ziele zu gelangen. Die α -Methyl-lävulinsäure stellten wir nach C. BISCHOFF¹³⁾ dar: Kondensation von Acetessigester mit α -Brom-propionester zum α -Acetyl- α' -methyl-bernsteinsäureester und anschließende Ketonspaltung. Nebenbei entstand in recht erheblichen Mengen eine farblose, kristalline Substanz vom Schmp. 175°, die sich nach der Analyse als das schon von C. H. B. SPRANKLING¹⁴⁾ beschriebene 3-Carboxy-2,4-dimethylbuten-(3)-olid-(1,4) (II) erwies. Die α -Methyl-lävulinsäure wurde in konz. Salzsäure bei 0° bromiert. Aus dem Bromierungsprodukt ließ sich mit wasserfreiem Natriumacetat durch Erhitzen in Eisessig Bromwasserstoff abspalten, und nach dem Aufarbeiten konnte aus dem Rückstand durch Sublimation i. Vak. IV in geringer Menge gewonnen werden. Die Säure schmilzt bei 102° und stellt demnach die *cis*-Form¹¹⁾ dar. Auch durch Veränderung der Reaktionsbedingungen konnte die Ausbeute nicht gesteigert werden.



Deshalb versuchten wir, Brenztraubensäure im alkalischen Medium mit Aceton zu kondensieren. Die Reaktion sollte über die α -Hydroxy- α -methyl-lävulinsäure (III) zu IV führen:



Kondensationsversuche in wäßriger Lösung selbst bei tiefen Temperaturen — schon bei Raumtemperatur liegt das Gleichgewicht nach P. CORDIER¹⁵⁾ ungünstig — er-

⁸⁾ Gazz. chim. ital. **70**, 512, 755 [1940].

⁹⁾ J. chem. Soc. [London] **1949**, 95.

¹⁰⁾ Liebigs Ann. Chem. **264**, 245 [1891].

¹¹⁾ J. chem. Soc. [London] **1951**, 48, 763, 766.

¹²⁾ E. G. E. HAWKINS, J. chem. Soc. [London] **1955**, 3288.

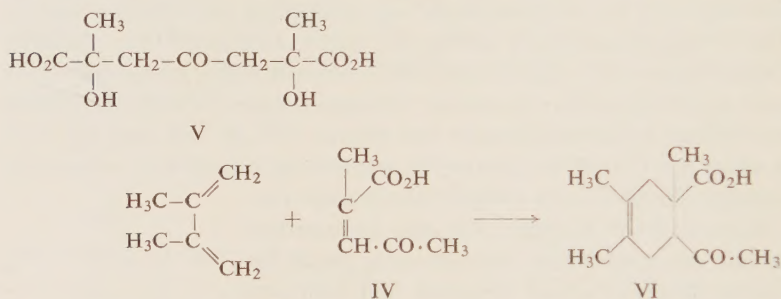
¹³⁾ Liebigs Ann. Chem. **206**, 320 [1881]; s. a. R. FITTIG und L. GOTTSTEIN, ebenda **216**, 31 [1883], sowie E. A. BRAUDE und C. J. TIMMONS, J. chem. Soc. [London] **1953**, 3313.

¹⁴⁾ J. chem. Soc. [London] **71**, 1159 [1897].

¹⁵⁾ C. R. heb. Séances Acad. Sci. **202**, 1440 [1936]; **205**, 918 [1937]; **209**, 49 [1939]; **230**, 1292 [1950]; Bull. Soc. chim. France, Mém. **1955**, 151.

brachten nur sehr geringe Ausbeuten. Erst die Kondensation in wasserfreiem Aceton mit Piperidin als Katalysator ergab die *cis*- α -Methyl- β -acetyl-acrylsäure in einer Ausbeute von 28% d. Th. Die Verbindung ist damit relativ leicht zugänglich geworden, besonders, da die Säure III als solche nicht abgetrennt zu werden braucht. Diese ist außerordentlich gut löslich in Wasser und empfindlich gegen Alkali und Säuren und konnte deshalb nicht in reiner Form erhalten werden. Bei dem Versuch einer Destillation im Hochvak. spaltete sie bei 80–100° Wasser ab, wobei eine hellgelbe Flüssigkeit überging. Der größte Teil der Säure verharzte im Kolben; das Kondensat in der Vorlage schied bald farblose Kristallblättchen vom Schmp. 98° ab, die sich als *trans*- α -Methyl- β -acetyl-acrylsäure¹¹⁾ erwiesen.

Als Nebenprodukt bei der Darstellung von IV isolierten wir die α,α' -Dihydroxy- α,α' -dimethyl- γ -keto-pimelinsäure (V) vom Schmp. 111°, die auffallend schwer Wasser abspaltet.



Die Brauchbarkeit von IV für Diensynthesen prüften wir am 2,3-Dimethyl-butadien-(1,3). Beim Kochen der Komponenten in Xylol entsteht in brauchbarer Ausbeute die 1,3,4-Trimethyl-6-acetyl- Δ^3 -tetrahydro-benzoesäure (VI).

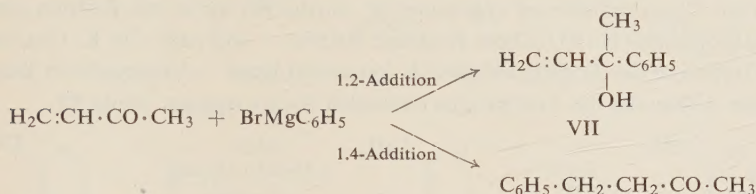
Die Umsetzung erfolgte unter milderen Bedingungen als die Diensynthese zwischen α -Methyl- β -äthyl-acrylsäure mit 2,3-Dimethyl-butadien-(1,3)⁴⁾. Die gesteigerte Reaktionsfähigkeit kann besondere Bedeutung bei der Adduktbildung mit empfindlichen Dienen erlangen.

B. DIENADDUKTE AUS METHYL-VINYL-PHENYL-CARBINOL BZW. 2-PHENYL-BUTADIEN-(1,3) UND β -ACETYL-ACRYLSÄURE

Zur Bereitung des 2-Phenyl-butadiens-(1,3) sind mehrere Wege beschrieben worden^{16a,b,c,d)}. Alle Autoren sind sich darüber einig, daß der Kohlenwasserstoff außerordentlich große Neigung zur Polymerisation zeigt. Selbst beim Aufbewahren im Eis-schrank in Gegenwart von Inhibitoren ist er nach Tagesfrist polymerisiert^{16d)}. Mit sehr aktiven Dienophilen — wie α -Naphthochinon^{16a)}, Maleinsäureanhydrid^{16b)} und Propiolsäure^{16c)} — bekommt man die Addukte noch in erträglichen Ausbeuten, weil man bei niedrigen Temperaturen arbeiten kann. Für Diensynthesen mit reaktions-

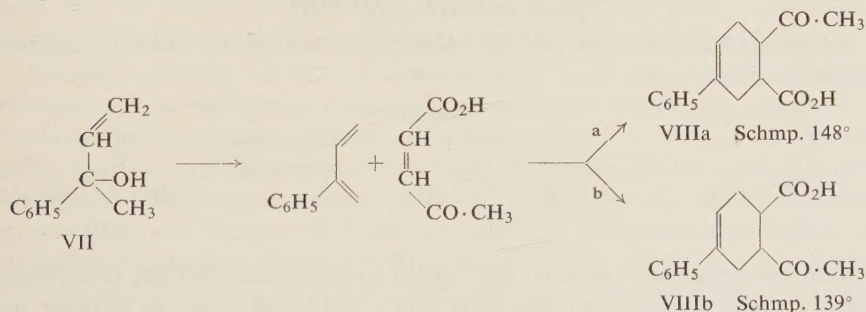
16) a) W. H. CAROTHERS und C. J. BERCET, J. Amer. chem. Soc. **55**, 2807, 2815 [1933].
 b) H. J. BACKER und J. STRATING, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **53**, 525 [1934]. c) K. ALDER und J. HAYDN, Liebigs Ann. Chem. **570**, 208 [1950]. d) J. S. MEEK, R. T. MERROW, D. E. RANEY und S. J. CHRISTOL, J. Amer. chem. Soc. **73**, 5563 [1951].

trägen Partnern jedoch ist die Verbindung wenig geeignet. Wir dachten deshalb daran, statt des Diens das Methyl-vinyl-phenyl-carbinol (VII) einzusetzen und erst während der Reaktion aus diesem sicherlich leicht zu dehydratisierenden Alkohol katalytisch Wasser abzuspalten. Auf diese Weise könnte das 2-Phenyl-butadien-(1.3) gewissermaßen *in statu nascendi* in hoher Verdünnung von überschüssiger dienophiler Komponente abgefangen werden, bevor es die Möglichkeit hat, sich zu polymerisieren. Das Carbinol VII ist nur einmal in der Literatur erwähnt worden. A. J. LEBEDEVÄ und V. A. SHLYAKOVA¹⁷⁾ ließen Phenylmagnesiumbromid auf Methyl-vinyl-ke-ton einwirken. Sie erhielten aber hauptsächlich polymere Produkte und neben wenig Carbinol durch 1.4-Addition der Grignard-Verbindung reichlich Benzylacetone.



Ein besserer Weg zur Darstellung von VII bestand in der Umsetzung des Methyl-vinyl-ketons mit Phenyl-lithium.

Nach einer Beobachtung von A. LÜTTRINGHAUS¹⁸⁾ haben hauptsächlich H. GILMAN und Mitarbb.¹⁹⁾ die Additionsverhältnisse von organischen Metallverbindungen an α,β -ungesättigte Ketone studiert. Sie fanden für zahlreiche Alkyl- und Aryl-lithiumverbindungen ausschließlich 1.2-Addition an den Keton-sauerstoff unter Bildung der α,β -ungesättigten Alkohole. Inzwischen sind allerdings auch einige Ausnahmen von dieser Regel gefunden worden^{20,21)}. E. A. BRAUDE und J. A. COLES²²⁾, welche zum ersten Male eine lithiumorganische Verbindung (Isobutenyl-lithium) auf Methyl-vinyl-ke-ton einwirken ließen, konnten trotz 1.2-Addition kein Carbinol fassen, sondern bekamen unter Umlagerung und Wasserabspaltung wenig Kohlenwasserstoff und hauptsächlich polymere Produkte.



¹⁷⁾ Zhur. Obshechi Khim **19**, 1290 [1949]; zit. nach C. A. **44**, 1054 b [1950].

¹⁸⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **67**, 1602 [1934].

¹⁹⁾ J. org. Chemistry **1**, 315 [1937]; J. Amer. chem. Soc. **58**, 937 [1936]; ebenda **63**, 2046 [1941].

²⁰⁾ A. LÜTTRINGHAUS und K. SCHOLTIS, Liebigs Ann. Chem. **557**, 70 [1945].

²¹⁾ S. H. TUCHER und M. WHALKY, J. chem. Soc. [London] **1949**, 50.

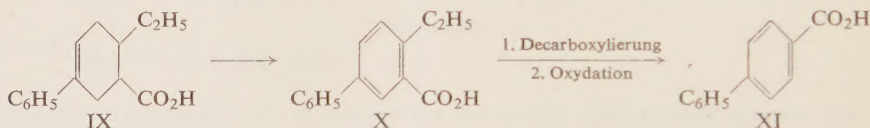
²²⁾ J. chem. Soc. [London] **1952**, 1425.

Unter den im Versuchsteil angegebenen Bedingungen erzielten wir eine Ausb. von 75 % d. Th. an VII.

Wir setzen nun VII mit β -Acetyl-acrylsäure bei Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure um und erhielten dabei zwei Addukte, die sich durch Kristallisation trennen ließen. Ihnen kommen, wie im folgenden bewiesen wird, die Strukturen VIIIa und b zu.

Konstitutionsbeweis für VIIIa

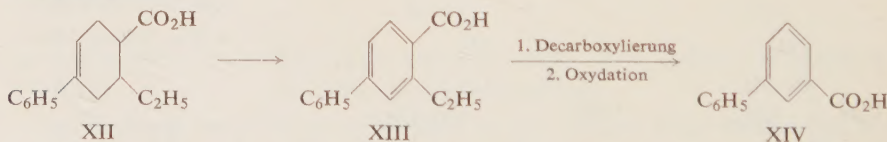
Wir reduzierten das Addukt vom Schmp. 148° nach Clemmensen-Martin zur 2-Äthyl-5-phenyl-cyclohexen-(4)-carbonsäure-(1) (IX), dehydrierten mit Schwefel und decarboxylierten die gebildete 2-Äthyl-5-phenyl-benzoesäure (X). Da das 4-Äthyl-biphenyl zur Charakterisierung ungeeignet ist, oxydierten wir es mit KMnO_4 zur Biphenyl-carbonsäure-(4) (XI). Diese Reaktion lieferte — wie auch CH. K. CHUANG²³⁾ bei der Oxydation des 3-Methyl-biphenyls festgestellt hatte — hauptsächlich Benzoesäure unter Abbau des die Äthylgruppe tragenden Ringes und nur wenig XI.



Deshalb haben wir die Struktur des Adduktes VIIIa auch durch folgende Synthese von X sichergestellt. Die 5-Nitro-2-äthyl-benzoesäure wurde mit Diazomethan in den Methylester übergeführt. Die Reduktion der Nitrogruppe mit Wasserstoff/PtO₂ in Methanol ergab den Aminoester, der diazotiert wurde; das Diazoniumsalz phenylierten wir nach einem von M. GOMBERG²⁴⁾ angegebenen Verfahren im stark alkalischen Medium. Nach der Verseifung erhielten wir die Säure X vom Schmp. 159°, die nach Misch-Schmelzpunkt und anderen Eigenschaften mit dem durch Abbau gewonnenen Produkt übereinstimmte.

Konstitutionsbeweis für VIIIb

Der Beweis für die Konstitution des Addukts vom Schmp. 139° stützt sich auf analoge Reaktionen:

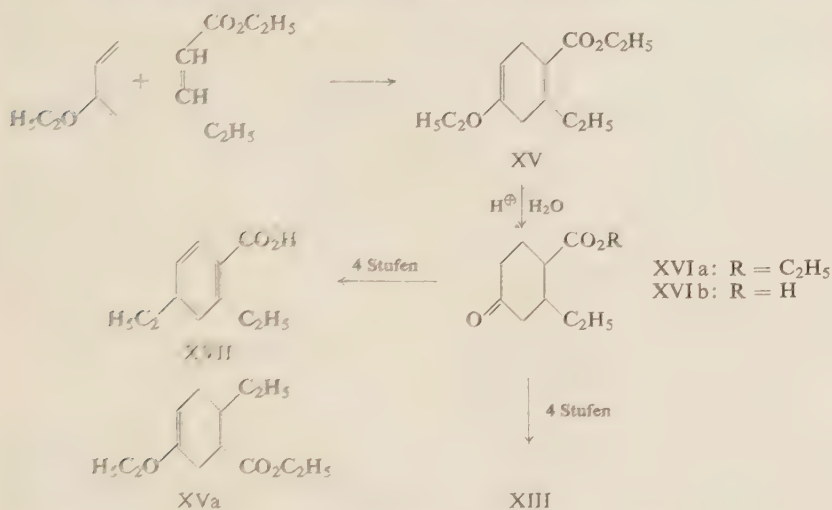


Auch hier ergab die Oxydation des 3-Äthyl-biphenyls hauptsächlich Benzoesäure und nur wenig Biphenyl-carbonsäure-(3) (XIV). Wir haben daher die Struktur von VIIIb auch durch eine Synthese der 2-Äthyl-4-phenyl-benzoesäure (XIII) bewiesen (s. die Formelbilder S. 455).

Obleich nach den Erfahrungen der Diensynthese⁷⁾ zu erwarten war, daß nur der Ester XV und nicht ein Gemisch von XV und XV a oder gar XV a als Hauptprodukt entstand, bewiesen wir die Konstitution von XV durch Überführung in die 2,4-Di-

24) J. Amer. chem. Soc. **48**, 1376 [1926].

äthyl-benzoesäure (XVII) und stellten außerdem aus 2,4-Diäthyl-anilin über das 2,4-Diäthyl-benzonitril ein Vergleichspräparat dieser Säure dar.



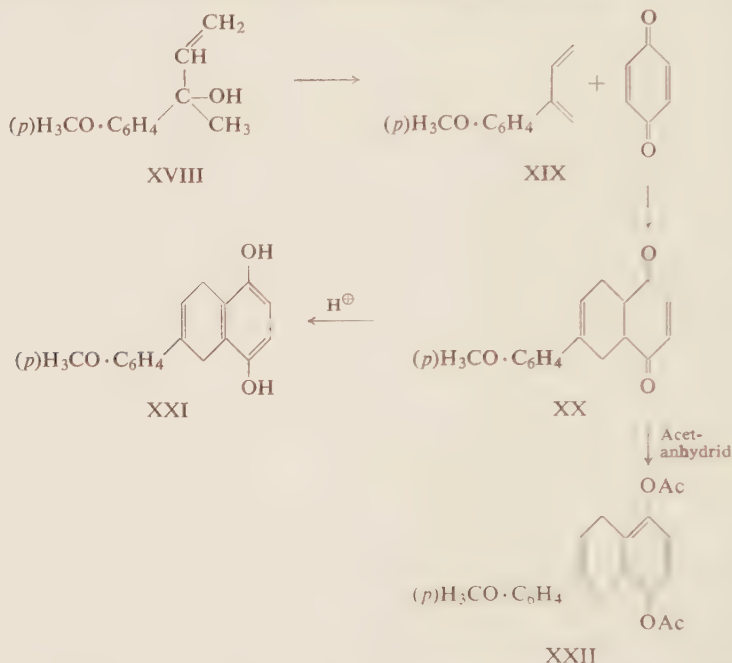
9. DERIVATE DES 2-[*p*-METHOXY-PHENYL]-BUTADIENS-(1,3) MIT *p*-BENZOCHINON,
ACRYLSÄURE, METHYL-VINYL-KETON UND β -ACETYL-ACRYLSÄURE

Wie eingangs erwähnt, interessieren partiell hydrierte Biphenyl-carbonsäuren der Konstitution Ia wegen ihrer nahen Verwandtschaft mit den Doisyinsäuren, und wir untersuchten deshalb die Additionsreaktion zwischen 2-[*p*-Methoxy-phenyl]-butadien-(1,3) (XIX), das wir durch Dehydratisierung des analog VII gewonnenen Methylvinyl-[*p*-methoxy-phenyl]-carbinols (XVIII) darstellten, und verschiedenen Philodienon. Wie die Analyse zeigte, enthielt das Dien immer noch etwas Carbinol bzw. daraus durch Äthylumlagerung entstandenes 3-[*p*-Methoxy-phenyl]-buten-(2)-ol-(1).

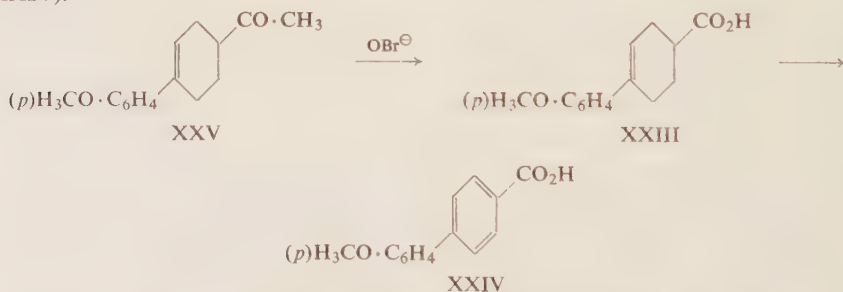
Zunächst addierten wir XIX an *p*-Benzoquinon. Beim Stehenlassen der beiden Komponenten in benzolischer Lösung scheidet sich nach 24 Stdn. das hellgelbe 6-[*p*-Methoxy-phenyl]-4a,5,8,8a-tetrahydro-naphthochinon-(1,4) (XX) aus. In Eisessig gelöst, lagert es sich mit Spuren starker Säuren in das farblose 5,8-Dihydroxy-2-[*p*-methoxy-phenyl]-1,4-dihydro-naphthalin (XXI) um. Erhitzt man XX mit Acetanhydrid, so erhält man das Diacetat XXII vom Schmp. 134,5°. XXI liefert beim Kochen mit Acetanhydrid eine dem Diacetat XXII isomere hellgelbe Verbindung vom Schmp. 166°. Vermutlich ist dabei die in XXI 2,3-ständige Doppelbindung in die „stilbenoide“ 1,2-Stellung gewandert, wodurch — infolge der fortlaufenden Konjugation der Doppelbindungen — die gelbe Farbe zu erklären wäre. Die äthanolische Lösung des Hydrochinons XXI färbt sich bei Luftzutritt tiefrot, und allmählich kommt es zur Ausfärbung eines hellfarbigen Chinhydrons vom Schmp. 179–180°.

XX addiert bei Einwirkung überschüssigen Diens XIX in Toluol ein zweites Mol. XIX unter Bildung farbloser Kristalle vom Schmp. 221–223°. Bei dem Addukt, das man auch direkt durch Erhitzen von *p*-Benzoquinon mit überschüssigem XIX in Benzol

erhält, handelt es sich entweder um das 2.7-Bis-[*p*-methoxy-phenyl]- oder um das 2.6-Bis-[*p*-methoxy-phenyl]-1.1 a.4.4 a.5.5 a.8.8 a-octahydro-anthracinon.



Das Addukt der Acrylsäure mit XIX, die 4-[*p*-Methoxy-phenyl]-cyclohexen-(3)-carbonsäure-(1) (XXIII), erhielten wir in guter Ausbeute beim Erhitzen der Komponenten in Toluol unter Zusatz von Pikrinsäure²⁵⁾. Die Synthese verlief strukturell und sterisch einheitlich, denn in der Mutterlauge konnte keine isomere Säure gefunden werden. Den Beweis für die *p*-Stellung von *p*-Methoxyphenyl- und Carboxyl-Gruppe lieferten wir durch Dehydrierung zur bekannten 4'-Methoxy-biphenyl-carbonsäure-(4) (XXIV).

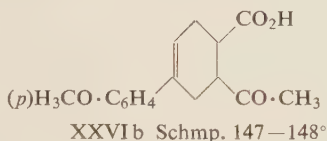
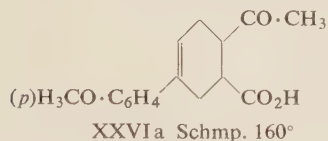


Leichter — schon in siedendem Benzol — verlief die Addition des Methyl-vinylketons an XIX zum 4-[*p*-Methoxy-phenyl]- Δ^3 -tetrahydro-acetophenon (XXV). Auch

²⁵⁾ K. ALDER und R. SCHMITZ-JOSTEN verwandten erstmals die Pikrinsäure als Inhibitor. Liebigs Ann. Chem. **595**, 23 [1955].

hier konnten wir die strukturelle und sterische Einheitlichkeit des Syntheseverlaufes feststellen. Der Nachweis für die erwartete *p*-Stellung der Substituenten wurde erbracht durch Oxydation von XXV mit Hypobromit in Dioxan zu XXIII.

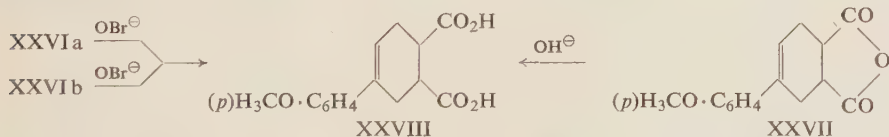
Die Addukte aus der Acrylsäure und aus dem Methyl-vinyl-keton hatten verschiedene Bedingungen zum Ablauf erfordert; das letztere bildete sich leichter und mit besserer Ausbeute als das erstere. Die β -Acetyl-acrylsäure stellt nun gewissermaßen die „intramolekulare, äquimolare Mischung“ der philodienen Eigenschaften der beiden Komponenten Acrylsäure und Methyl-vinyl-keton dar. Man durfte daher erwarten, daß bei der Reaktion der β -Acetyl-acrylsäure mit XIX mehr Addukt XXVIa als XXVIb entsteht. Ein solcher Befund hätte auch dem Ergebnis der Diensynthese des 2-Phenyl-butadiens-(1.3) mit β -Acetyl-acrylsäure entsprochen.



Das Dien XIX wurde mit β -Acetyl-acrylsäure unter Zusatz von Hydrochinon in Benzollösung umgesetzt. Aus dem Rohprodukt wurden durch wiederholte fraktionierte Kristallisation 5-[*p*-Methoxy-phenyl]-2-acetyl-cyclohexen-(4)-carbonsäure-(1) (XXVIa) und 4-[*p*-Methoxy-phenyl]-2-acetyl-cyclohexen-(4)-carbonsäure-(1) (XXVIb) erhalten, deren Konstitution wir bewiesen haben.

Konstitutionsbeweise für XXVIa und XXVIb

Die beiden Addukte ließen sich durch Oxydation mit Hypobromit in Dioxan in die gleiche 4-[*p*-Methoxy-phenyl]-cyclohexen-(4)-dicarbonsäure-(1.2) (XXVIII) überführen, welche wir durch Diensynthese von XIX mit Maleinsäureanhydrid und Hydrolyse des 4-[*p*-Methoxy-phenyl]-cyclohexen-(4)-dicarbonsäure-(1.2)-anhydrids (XXVII) erhielten²⁶⁾.



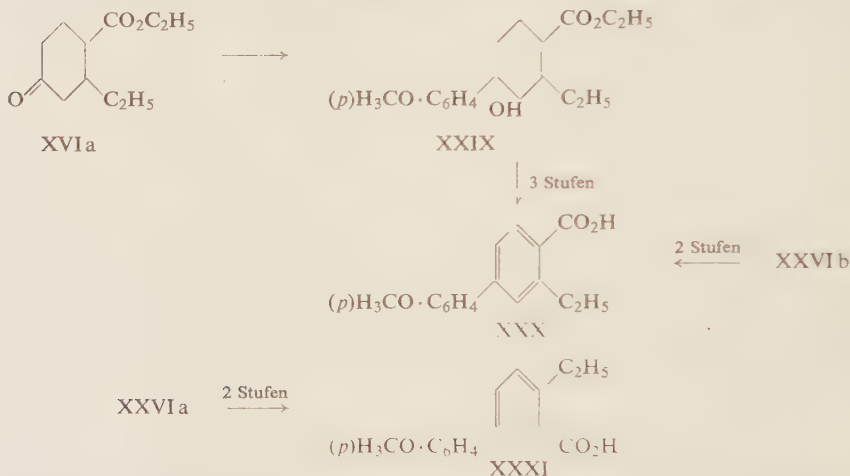
Dadurch war gezeigt, daß sich die Dienaddukte XXVIa und b nur in der strukturellen Anordnung und nicht in der sterischen Lagerung von $\text{CO}\cdot\text{CH}_3$ und CO_2H am Cyclohexenring unterscheiden. Gleichzeitig fand damit auch die von der sterischen Konfiguration der β -Acetyl-acrylsäure²⁷⁾ her geforderte *cis*-Stellung von $\text{CO}\cdot\text{CH}_3$ und CO_2H am Sechsring ihre Bestätigung.[§] Die unter milden Bedingungen verlaufende

²⁶⁾ Nach Abschluß unserer Arbeit (August 1957) erfuhren wir von einer Veröffentlichung von I. N. NAZAROV und S. I. ZAV'YALOV, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. **1956**, Nr. 12, S. 1452–1456. Die russischen Autoren stellten XXVIII folgendermaßen dar: Äthinyl-methyl-[*p*-methoxy-phenyl]-carbinol wurde mit Pd auf CaCO_3 zum Carbinol XVIII (Sdp.₂ 109–110°) hydriert; Dehydratisierung mit Spuren KHSO_4 i. Vak. ergab XIX (Sdp.₃ 80°); Adduktbildung mit Maleinsäureanhydrid zu XXVII und schließlich Hydrolyse.

²⁷⁾ E. SHAW, J. Amer. chem. Soc. **68**, 2510 [1946].

Addition von Maleinsäureanhydrid an XIX schloß eine Umlagerung während der Diensynthese aus.

Die Stellung von $\text{CO} \cdot \text{CH}_3$ und CO_2H im Addukt XXVIb haben wir folgendermaßen bewiesen: Clemmensen-Martin-Reduktion und anschließende Schwefel-Dehydrierung liefern die bei 181–182° schmelzende 4'-Methoxy-3-äthyl-biphenyl-carbonsäure-(4) (XXX), welche keine Schmelzpunktsdepression mit einem aus XVIa über XXIX gewonnenen Produkt gibt. Die durch analoge Reaktionen aus XXVIa erhaltene Säure vom Schmp. 184–185° kann nur die 4'-Methoxy-4-äthyl-biphenyl-carbonsäure-(3) (XXXI) sein und demzufolge XXVIa keine andere Konstitution besitzen.



Für die Unterstützung der Arbeit sind wir den Herren Prof. Dr. O. BAYER, Farbenfabriken Bayer AG., Leverkusen, und Direktor Dr. A. STEINOFER, Badische Anilin- & Soda-Fabrik AG., Ludwigshafen a. Rhein, sowie der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und der VAN'T-HOFF-STIFTUNG zu großem Dank verpflichtet. G. Satzinger dankt außerdem dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für ein Stipendium.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

cis- α -Methyl- β -acetyl-acrylsäure (IV)

a) Zu einer Lösung von 50 g α -Methyl-lävulinsäure¹³⁾ in 150 g konz. Salzsäure fügt man unter kräftigem Rühren bei 0° innerhalb von 5 Stdn. tropfenweise 58 g Brom und läßt die gelbe Flüssigkeit über Nacht im Eisschrank stehen. Dann wird in 600 cm Eiswasser gegossen, von dem sich abscheidenden Öl abgetrennt, die wäßr. Phase mit Natriumchlorid gesättigt und mit Äther mehrmals ausgeschüttelt. Die mit dem Öl vereinigte äther. Lösung wird einmal mit gesätt. Natriumchloridlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das nach dem Abdestillieren des Äthers verbleibende Bromierungsprodukt wird mit der gleichen Gewichtsmenge wasserfreiem Natriumacetat und 100 cm wasserfreiem Eisessig 1 Stde. im Ölbad (130 bis 140°) unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten gießt man das braune Reaktionsgemisch in 500 cm Wasser und dampft auf dem Wasserbad ab. Den Rückstand säuert man mit verd. Salzsäure an und extrahiert ihn mehrmals mit Äther. Der Äther wird entfernt und das anfallende Produkt bei 120/10 Torr sublimiert. Die Säure wird auf einer Tonplatte abgepreßt und

aus Benzol umkristallisiert; farblose Nadeln vom Schmp. 102° , die sich sehr leicht in Wasser lösen. Ausb. 1 g (2% d. Th.).

$C_6H_8O_3$ (128.1) Ber. C 56.24 H 6.29 Gef. C 56.45 H 6.40

Als Nebenprodukt bei der Darstellung der α -Methyl-lävulinsäure durch Ketonspaltung des α -Acetyl- α' -methyl-bernsteinsäureesters entsteht das 3-Carboxy-2,4-dimethyl-buten-(3)-olid-(1.4) (II), das man bekommt, wenn man nicht — wie C. BISCHOFF¹³) angibt — nach der Verseifung die alkoholhaltige verd. Salzsäure i. Vak. abdampft, sondern mit Äther auszieht und die äther. Lösung einengt und stehenläßt. Aus Wasser Blättchen vom Schmp. 175° . Menge wechselnd, etwa 10 g aus 70 g α -Acetyl- α' -methyl-bernsteinsäureester.

$C_7H_8O_4$ (156.1) Ber. C 53.84 H 5.16 Gef. C 53.96 H 5.18

b) In die Lösung von 22 g Brenztraubensäure in 90 ccm wasserfreiem Aceton trägt man unter Außenkühlung mit Eis und unter stetem Umschütteln 43 g Piperidin in kleinen Anteilen nach und nach ein. Man läßt 2 Tage bei Raumtemperatur stehen und saugt hernach das überschüss. Aceton i. Wasserstrahlvak. ab. Sobald der Inhalt sich verdickt, taucht man den Kolben in ein Wasserbad von 25° und evakuiert ihn so lange, bis der Rückstand sirupartige Konsistenz besitzt. Unter lebhaftem Umschütteln fügt man sodann ein Gemisch aus 200 ccm Eisessig und 80 ccm konz. Salzsäure in kleinen Anteilen hinzu. Die Lösung wird im Wasserbad 1 Stde. auf 90° erwärmt, dann gießt man die dunkel gefärbte Flüssigkeit in eine große Porzellanschale, die 1.5 l Wasser enthält, und dampft auf dem Wasserbad ein. Die zurückbleibende krist. Masse wird mehrmals mit Äther digeriert; man filtriert vom Piperidin-hydrochlorid ab und entfernt den Äther. Der Rückstand kristallisiert beim Stehenlassen und wird in 20 ccm heißem Benzol aufgenommen. Beim Abkühlen scheiden sich 6 g *cis*- α -Methyl- β -acetyl-acrylsäure (IV) in farblosen, langen Nadeln vom Schmp. 102° ab. Aus der Mutterlauge können noch 3–4 g weniger reine Säure gewonnen werden, die sich durch Sublimation bei $120^{\circ}/10$ Torr von der begleitenden Dicarbonsäure V befreien lassen; Gesamtausb. 9 g (28.2% d. Th.).

$C_6H_8O_3$ (128.1) Ber. C 56.24 H 6.29 Gef. C 56.24 H 6.26

α,α' -Dihydroxy- α,α' -dimethyl- γ -keto-pimelinsäure (V): Die Säure läßt sich aus der Mutterlauge der nach b) gewonnenen α -Methyl- β -acetyl-acrylsäure isolieren. Sie ist ebenso wie diese in Wasser leicht löslich und kristallisiert aus Benzol in farblosen Platten vom Schmp. 111° . Von IV kann sie durch Umkristallisieren nur sehr schwer getrennt werden. Man gewinnt sie leicht rein durch Sublimation bei $150^{\circ}/10$ Torr. Ausb. etwa 1 g aus 22 g Brenztraubensäure.

$C_9H_{14}O_7$ (234.2) Ber. C 46.15 H 6.03 Gef. C 46.51 H 5.84

trans- α -Methyl- β -acetyl-acrylsäure (IV): 11 g Brenztraubensäure und Aceton werden nach der Vorschrift b) kondensiert. Nachdem das überschüss. Aceton i. Vak. abgesaugt worden ist, entfernt man das Piperidin durch Ausschütteln mit absol. Äther. Der Rückstand wird vom anhaftenden Äther i. Vak. befreit, dann unter lebhaftem Rühren in eiskalte, verd. Salzsäure eingetragen und die Lösung sofort mit viel Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen der Lösung und Abdestillieren des Chloroforms i. schwachen Vak. bleibt ein braunes Öl zurück, welches nicht kristallisiert. Bei der Hochvakuumdestillation spaltet die Hydroxysäure III bei $80-100^{\circ}$ Wasser ab, und es geht wenig von einem zähen Öl über, das beim Stehenlassen teilweise kristallisiert. Die Kristalle werden vom Öl durch Waschen mit Benzol/Petroläther (4:1) befreit und nach dem Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch in farblosen Platten vom Schmp. 98° erhalten; Ausb. etwa 100 mg. Misch-Schmp. mit *cis*- α -Methyl- β -acetyl-acrylsäure: Sintern ab 80° , bei 90° vollkommen geschmolzen.

$C_6H_8O_3$ (128.1) Ber. C 56.24 H 6.29 Gef. C 56.22 H 6.37

1.3.4-Trimethyl-6-acetyl- Δ^3 -tetrahydro-benzoessäure (VI): 2.5 g *cis*- α -Methyl- β -acetyl-acrylsäure werden mit 7 g frisch dest. 2,3-Dimethyl-butadien-(1.3) in 30 ccm trockenem Xylol nach

Zugabe einer Spatelspitze Hydrochinon 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit wenig Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Na_2SO_4 i. Vak. auf 10ccm eingengt. Beim Stehenlassen scheiden sich Kristalle ab, die nach dem Umkristallisieren aus 20-proz. Essigsäure in farblosen Platten vom Schmp. 134° erhalten werden: Ausb. 1.5g (37% d. Th.).

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (210.3) Ber. C 68.54 H 8.63 Gef. C 68.48 H 8.98

Methyl-vinyl-phenyl-carbinol (VII): In einem 500-ccm-Dreihalskolben (A) mit Rührer, Rückflußkühler, Tropftrichter und Gaseinleitungsrohr gibt man 125ccm absol. Äther vor und verdrängt die Luft durch sorgfältig getrockneten Stickstoff. Sodann werden bei kräftigem Stickstoffstrom von einem abgewogenen Lithiumband 7.3g *Lithium* in den Kolben geschnitzelt und von einer Lösung aus 78g getrocknetem und 2mal dest. *Brombenzol* in 250ccm absol. Äther etwa 40 Tropfen zugefügt. Nach einigen Min. tritt eine schwache Trübung auf, und nun läßt man in dem Maße Brombenzol zutropfen, daß stets ein gleichmäßiges, aber nicht zu heftiges Rückfließen stattfindet. Am Ende der Reaktion rührt man noch so lange, bis die Lösung Raumtemperatur angenommen hat. Der Tropftrichter wird entfernt und an seiner Stelle der eine Schenkel eines U-förmig gebogenen Glasrohres bis knapp über den Boden des Kolbens eingeführt. Das Glasrohr ist in der Mitte zu einer Kugel aufgeblasen, die mit fest eingepreßter Glaswolle gefüllt ist, und taucht mit dem anderen Schenkel in einen vorher mit Stickstoff gefüllten 2-l-Dreihalskolben (B), der ebenso wie der Kolben A ausgerüstet ist, aber an Stelle des Tropftrichters ein Bunsenventil trägt. Nachdem man den Rückflußkühler am Kolben A mit einem gesicherten Stopfen verschlossen hat, drückt der Bombenstickstoff unter gleichzeitiger Filtration die Phenyl-lithium-Lösung in den Reaktionskolben B. Es werden sodann noch 150ccm absol. Äther zugegeben und die verd. Lösung in Eis Kochsalz auf -15° abgekühlt. Unter kräftigem Rühren läßt man eine eiskalte Lösung von 40g reinem *Methyl-vinyl-keton* in 400ccm absol. Äther innerhalb von 2 Stdn. zutropfen. Der weiße Brei wird noch einige Stdn. gerührt, bis die Außentemperatur 0° beträgt. Dann versetzt man mit 400ccm Eiswasser, trennt die Ätherschicht ab und äthert die wäßr. Phase 2mal aus. Die vereinigten und filtrierten Extrakte werden mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand i. Vak. destilliert: farblose Flüssigkeit von angenehmem Geruch, Sdp.₁₁ 99–100°. Ausb. 55g (76% d. Th.). Mit konz. Schwefelsäure wird die Substanz blutrot. Weder in der Hauptfraktion noch im geringen Nachlauf konnte mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin Benzylaceton nachgewiesen werden.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$ (148.1) Ber. C 81.04 H 8.16 Gef. C 80.78 H 7.98

5-Phenyl-2-acetyl-cyclohexen-(4)-carbonsäure-(1) (VIIIa) und 4-Phenyl-2-acetyl-cyclohexen-(4)-carbonsäure-(1) (VIIIb): 6g VII, 9g β -Acetyl-acrylsäure, 0.2g *p*-Toluolsulfonsäure und 0.1g Hydrochinon werden in 600ccm warmem Benzol gelöst und 5 Stdn. im Ölbad bei 100° unter Rückfluß erhitzt. Nach dieser Zeit hat sich im Wasserabscheider die berechnete Menge Wasser (etwa 1ccm) abgetrennt. Am andern Morgen wird die ausgefallene, überschüss. β -Acetyl-acrylsäure abgesaugt und der Rest durch 2maliges Ausschütteln mit je 150ccm Wasser aus dem Benzol entfernt. Die Benzollösung wird sodann bis auf etwa 20ccm eingedampft, und beim Erkalten kristallisieren 7.2g (73% d. Th.) Addukt vom Schmp. 124–132° aus. Durch fraktionierte Kristallisation aus Benzol werden am Ende 3g VIIIa in farblosen Blättchen vom Schmp. 148° erhalten.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (244.3) Ber. C 73.75 H 6.60 Gef. C 73.78 H 6.60

Ferner 2g VIIIb vom Schmp. 139°: farblose, ineinander verfilzte, lange Nadeln: leichter löslich in Benzol als VIIIa.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (244.3) Ber. C 73.75 H 6.60 Gef. C 73.75 H 6.79

2-Äthyl-5-phenyl-cyclohexen-(4)-carbonsäure-(1) (IX): 10 g Zink-Plättchen werden durch Schütteln mit 1 g Sublimat, 0.5 ccm konz. Salzsäure und 15 ccm Wasser amalgamiert. Nach dem Dekantieren gibt man 10 ccm Wasser, 25 ccm konz. Salzsäure, 15 ccm Toluol und 3 g VIIIa hinzu und kocht 30 Stdn. unter Rückfluß. Alle 6 Stdn. füllt man 5 ccm konz. Salzsäure nach. Nach dem Abkühlen und Abtrennen des Toluols wird die Salzsäureschicht mit Wasser auf das 3fache Volumen verdünnt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Lösungen werden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der nach dem Entfernen der Lösungsmittel verbleibende Rückstand i. Hochvak. destilliert; farb- und geruchloses, außerordentlich zähes Öl vom Sdp._{0.1} 163–164°. Ausb. 2.1 g (74% d. Th.).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (230.3) Ber. C 78.23 H 7.88 Gef. C 77.79 H 8.28

2-Äthyl-5-phenyl-benzoesäure (X): 2 g IX werden mit 0.52 g Schwefel im Ölbad auf 200° erhitzt. Die H_2S -Entwicklung beginnt; innerhalb einer Stde. steigert man die Temperatur auf 230° und beläßt hierbei 2 Stdn. Schließlich beendet man die langsam verlaufende Dehydrierung durch 2stdg. Erhitzen auf 240–250°. Die erkaltete, dunkelbraune Masse wird mit heißer, konz. Natriumcarbonatlösung behandelt, filtriert und mit einigen Kubikzentimetern 3-proz. Hydroperoxyd aufgeköcht. Nachdem man die Flüssigkeit durch Ausschütteln mit Äther von Neutralstoffen befreit hat, wird mit verd. Salzsäure angesäuert. Die braunen Flocken nimmt man in Äther auf, trocknet die Lösung über Na_2SO_4 , destilliert den Äther ab und sublimiert den Rückstand i. Hochvak. bei 170–180/0.01 Torr. Das zähe Öl kristallisiert bald; farblose Platten aus Petroläther/Benzol (2:1) bzw. lange, stumpfe Spieße aus 65-proz. Äthanol vom Schmp. 158–159°. Ausb. 1 g (51% d. Th.).

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (226.3) Ber. C 79.64 H 6.39 Gef. C 79.33 H 6.33

Biphenyl-carbonsäure-(4) (XI): 1 g X wird in einem Reagenzglas 2 Stdn. im Sandbad auf 270–280° erhitzt. Nach dem Abkühlen digeriert man den Rückstand mit einigen Kubikzentimetern heißem 2n Na_2CO_3 und nimmt das ungelöste, rohe 4-Äthyl-biphenyl in Äther auf, wäscht mit Wasser und entfernt das Lösungsmittel. Das zurückbleibende Öl (0.2 g) wird mit 70 ccm 2-proz., wäßriger KMnO_4 -Lösung 20 Stdn. bei 60° gerührt. Danach reduziert man das überschüss. KMnO_4 mit einigen Tropfen Äthanol in der Hitze, filtriert und engt das Filtrat auf dem Wasserbad auf 20 ccm ein; beim Ansäuern mit verd. Salzsäure fällt ein farbloses, mikrokrist. Produkt aus. Die getrocknete Substanz (0.1 g) wird in heißem Äthanol aufgenommen und die filtrierte Lösung mit der gleichen Menge Wasser versetzt. Beim Abkühlen scheiden sich Nadeln ab, die sich von dem begleitenden öligen Anteil nach dem Trocknen i. Vak. durch Waschen mit kaltem Benzol befreien lassen. Aus 50-proz. Äthanol umkristallisiert, schmelzen die büschelförmig angeordneten, haarfeinen Nadeln bei 218°, und der Misch-Schmp. mit der nach K. KINDLER²⁸⁾ hergestellten Biphenyl-carbonsäure-(4) (Schmp. 218°) zeigt keine Depression.

5-Nitro-2-äthyl-benzoesäure-methylester: Man bereitet sich aus 6 g Nitrosomethylharnstoff eine äther. Diazomethan-Lösung, die unter Eiskühlung zu der Lösung von 6 g 5-Nitro-2-äthyl-benzoesäure in Äther in kleinen Portionen gegeben wird. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand i. Hochvak. destilliert, wobei ein gelbes Öl vom Sdp._{0.05} 122–123° erhalten wird; Ausb. quantitativ.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (209.2) Ber. C 57.41 H 5.30 N 6.70 Gef. C 57.39 H 5.30 N 6.47

5-Amino-2-äthyl-benzoesäure-methylester: 6 g des vorstehend beschriebenen Esters werden in 60 ccm frisch dest. Methanol gelöst, mit 0.05 g PtO_2 versetzt und in der Hydrierapparatur geschüttelt, bis 2 l Wasserstoff aufgenommen sind (Dauer etwa 30 Min.). Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand kristallisiert beim Anreiben

²⁸⁾ Liebigs Ann. Chem. **452**, 103 [1927].

mit Äther. Er wird auf einer Tonplatte abgepreßt, und nach dem Umkristallisieren aus 50-proz. Methanol erhält man farblose, nach Orangen riechende Kristalle vom Schmp. 57°; Ausb. 3.5 g (72% d. Th.).

$C_{10}H_{13}NO_2$ (169.2) Ber. C 67.02 H 7.31 N 7.82 Gef. C 66.87 H 7.20 N 7.87

2-Äthyl-5-phenyl-benzoesäure (X'): Eine Lösung von 4.4 g des vorstehend beschriebenen Esters in 9.7 ccm konz. Salzsäure und 2.2 ccm Wasser wird durch allmähliche Zugabe einer Lösung von 1.9 g Natriumnitrit in 7.5 ccm Wasser unter Eiskühlung diazotiert. Dann läßt man eine Lösung von 3.8 g Ätznatron in 14.5 ccm Wasser innerhalb von 2 Stdn. der kräftig gerührten Emulsion aus der Diazoniumsalzlösung und 29 ccm Benzol bei 5–10° zutropfen und rührt über Nacht weiter. Die Temperatur der Flüssigkeit soll nach und nach auf 20° steigen. Die Benzolphase wird abgetrennt, mehrmals mit Wasser durchgeschüttelt und i. Vak. eingedampft. Den Rückstand kocht man mit 40 ccm 20-proz. Natronlauge 4 Stdn. unter Rückfluß, schüttelt nach dem Erkalten mit Äther aus, säuert an und extrahiert mit Chloroform. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand bei 160–180/0.01 Torr sublimiert. Die farblose Säure schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Petroläther-Benzol (2:1) und aus 70-proz. Äthanol bei 159°; Ausb. 2 g (34% d. Th.).

$C_{15}H_{14}O_2$ (226.3) Ber. C 79.64 H 6.39 Gef. C 79.89 H 6.55

Der Misch-Schmp. mit der durch Abbau von VIIIa erhaltenen Säure vom Schmp. 158–159° liegt bei 159°.

2-Äthyl-4-phenyl-cyclohexen-(4)-carbonsäure-(1) (XII): 2 g VIIIb werden nach Clemmensen-Martin analog VIIIa reduziert. Farb- und geruchloses, überaus zähes Öl vom Sdp. 156–157°; Ausb. 1.1 g (58% d. Th.).

$C_{15}H_{18}O_2$ (230.3) Ber. C 78.23 H 7.88 Gef. C 77.88 H 7.52

2-Äthyl-4-phenyl-benzoesäure (XIII): 1 g XII wird mit 0.26 g Schwefel im Ölbad auf 180° erhitzt. Die H_2S -Entwicklung setzt ein; innerhalb einer Stde. steigert man die Temperatur auf 220° und hält hierbei 2 Stdn. Schließlich beendet man die Dehydrierung durch 1 stdg. Erhitzen auf 240°. Das dunkelbraune Reaktionsprodukt wird aufgearbeitet, wie bei X beschrieben. Die Säure sublimiert bei 160°/0.01 Torr als zähes, bald erstarrendes Öl; aus Benzol-Petroläther (1:1) farblose, langgestreckte Platten vom Schmp. 164°, Ausb. 0.35 g (36% d. Th.).

$C_{15}H_{14}O_2$ (226.3) Ber. C 79.64 H 6.39 Gef. C 80.00 H 6.33

Biphenyl-carbonsäure-(3) (XIV): 0.3 g XIII werden mit 3.5 g Kupferpulver und 7 g Bariumoxyd innig vermischt, in einen kleinen Claisen-Kolben gefüllt und bei 10 Torr im Sandbad auf 280° erhitzt; innerhalb einer Stde. steigert man die Temperatur auf 300°. Die in der gekühlten Vorlage abgeschiedenen Öltröpfchen werden in Äther aufgenommen und die äther. Lösung mehrmals mit 2n Na_2CO_3 und dann mit Wasser gewaschen. Der Äther wird abdestilliert und das verbliebene rohe *3-Äthyl-biphenyl* (0.1 g) mit 70 ccm einer 1-proz. $KMnO_4$ -Lösung 14 Stdn. bei 60° gerührt. Die weitere Aufarbeitung erfolgt analog XI. Die anfallenden 50 mg Säure werden aus 50-proz. Äthanol umkristallisiert; farblose Blättchen vom Schmp. 163°. Der Misch-Schmp. mit einer nach K. v. AUWERS und W. JÜLICHER²⁹⁾ hergestellten *Biphenyl-carbonsäure-(3)* (Schmp. 163.5°) liegt bei 163°.

4-Äthoxy-2-äthyl-cyclohexen-(4)-carbonsäure-(1)-äthylester (XV): 19.2 g *Penten-(2)-säure-(1)-äthylester*, 15 g *4-Äthoxy-butadien-(1,3)* und 0.2 g Hydrochinon werden im Einschlußrohr 4 Stdn. auf 210° erhitzt. Nach reichlichem Vorlauf von nicht umgesetztem Ester gehen bei 102–103°/0.1 Torr 13 g (38.5% d. Th.) des farblosen Adduktes XV über.

$C_{13}H_{22}O_3$ (226.3) Ber. C 68.99 H 9.80 Gef. C 68.96 H 9.68

²⁹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 2184 [1922].

2-Äthyl-cyclohexanon-(4)-carbonsäure-(1)-äthylester (XVIa): 10 g XV werden mit 100ccm 5-proz. Schwefelsäure 1 Stde. bei Raumtemperatur geschüttelt. Man extrahiert gründlich mit Äther, wäscht 2mal mit je 20ccm 5-proz. Natriumcarbonatlösung und danach mit Wasser neutral. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird der Äther abdestilliert und der Rückstand i. Vak. destilliert; farblose Flüssigkeit vom Sdp._{0,4} 93—95°. Ausb. 7.6 g (87% d. Th.).

Reinigung über das Semicarbazon: 6.2 g des Esters geben 7.8 g Semicarbazon; nach dem Umkristallisieren aus 50-proz. Äthanol verbleiben 7.7 g farblose Blättchen vom Schmp. 143°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ (255.3) Ber. C 56.45 H 8.29 N 16.46 Gef. C 56.52 H 8.03 N 16.30

6 g Semicarbazon werden in 50ccm konz. Salzsäure gelöst und 1 Stde. bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann verdünnt man mit Wasser, extrahiert den Ester mit Äther, wäscht die Lösung mit Wasser neutral und dampft nach dem Trocknen über Na_2SO_4 das Lösungsmittel ab; farbloses Öl vom Sdp._{0,4} 99°. Ausb. 3.3 g (73% d. Th.).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (198.2) Ber. C 66.64 H 9.15 Gef. C 66.40 H 9.11

2-Äthyl-cyclohexanon-(4)-carbonsäure-(1) (XVIb): 1 g XVIa wird mit einem Gemisch aus 10ccm 10-proz. Schwefelsäure und 1ccm Eisessig 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann neutralisiert man mit 2n NH_3 , schüttelt mit Äther aus und dampft die wäbr. Phase i. Vak. fast zur Trockne ein. Nach dem Ansäuern mit 2n H_2SO_4 wird der Rückstand mit Chloroform extrahiert, die organische Phase mit Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und das zurückbleibende Produkt durch Anreiben mit Petroläther zur Kristallisation gebracht. Aus Benzol/Petroläther (1:1) farblose Kristalle vom Schmp. 110—112°; Ausb. 0.22 g (29% d. Th.).

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$ (170.2) Ber. C 63.51 H 8.29 Gef. C 63.68 H 8.28

2-Äthyl-4-phenyl-benzoesäure (XIII): Eine aus 4.5 g Brombenzol, 0.7 g Magnesiumspänen und 40ccm absol. Äther bereitete Grignard-Lösung wird rasch durch Glaswolle filtriert und unter kräftigem Rühren und Außenkühlung mit Eis/Kochsalz, so daß die Innentemperatur -10° nicht übersteigt, tropfenweise der Lösung von 5 g XVIa in 30ccm absol. Äther zugeetzt. Nachdem man noch 1 Stde. bei 0° und 1 Stde. bei Raumtemperatur gerührt hat, wird unter Kühlung mit 15ccm 2n H_2SO_4 zersetzt, die äther. Schicht abgetrennt, die wäbr. Phase mit Äther ausgeschüttelt, die vereinigten Ätherextrakte mit Wasser neutral gewaschen und die Lösung über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Äthers destilliert man bei 10 Torr alle bis 100° flüchtigen Bestandteile ab und erhitzt den Rückstand (6 g) in 2 Anteilen zu 3 g mit je 0.6 g Schwefel 2 Stdn. auf 210—220° und 1½ Stdn. auf 230—240°. Die beiden erkalteten Ansätze werden vereinigt und mit 60ccm 20-proz. methanol. Kalilauge durch 5stdg. Erhitzen unter Rückfluß verseift. Das Methanol wird i. Vak. entfernt, der Rückstand in Wasser aufgenommen, die alkalische Lösung mit Äther extrahiert und dann angesäuert. Das ausgeschiedene Rohprodukt wird getrocknet und i. Hochvak. sublimiert; die bei 0.01 Torr und 160—180° erhaltene farblose Säure schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Benzol bei 164—165° und gibt mit der durch Abbau gewonnenen keine Schmelzpunktsdepression. Ausb. 0.9 g (18% d. Th.).

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (226.3) Ber. C 79.64 H 6.39 Gef. C 79.70 H 6.23

2,4-Diäthyl-benzoesäure (XVII): Eine aus 4.5 g Äthyljodid, 0.7 g Magnesiumspänen und 40ccm absol. Äther bereitete Grignard-Lösung läßt man bei -10° innerhalb einer Stde. unter kräftigem Rühren der Lösung von 5 g XVIa in 30ccm absol. Äther zutropfen. Danach wird 1 Stde. bei 0° und 1 Stde. bei Raumtemperatur gerührt. Man zersetzt unter Kühlung mit 15ccm 2n H_2SO_4 , trennt die äther. Schicht ab, schüttelt die wäbr. Phase mit Äther aus, wäscht die vereinigten Ätherextrakte neutral und trocknet die Lösung über Na_2SO_4 . Nach dem Entfernen des Äthers destilliert man den Rückstand i. Hochvak.; bei 105—116°/0.04 Torr geht der 2,4-Diäthyl-cyclohexanol-(4)-carbonsäure-(1)-äthylester unter teilweiser Wasser-

abspaltung als farbloses Öl über (4g). Zur Dehydrierung und gleichzeitigen vollständigen Dehydratisierung werden 2g des Hydroxyesters mit 0.6g Schwefel 2 Stdn. auf 210–220 und 2 Stdn. auf 230–240 erhitzt. Das erkaltete Produkt verseift man mit 20ccm 20-proz. methanol. Kalilauge durch 5stdg. Erhitzen unter Rückfluß. Das Methanol wird i. Vak. entfernt, der Rückstand in Wasser aufgenommen, die alkalische Lösung durch Ausschütteln mit Äther von Neutralstoffen befreit und dann angesäuert. Das ausgeschiedene Rohprodukt wird getrocknet und i. Hochvak. bei 100–120/0.01 Torr sublimiert; man erhält farblose Kristalle, die nach dem Umkristallisieren aus 30-proz. Äthanol als lange, haarfeine Nadeln vom Schmp. 86–87 anfallen.

$C_{11}H_{14}O_2$ (178.2) Ber. C 74.13 H 7.92 Gef. C 74.01 H 7.91

2,4-Diäthyl-anilin: 20g *2,4-Diäthyl-nitrobenzol* werden in 100ccm frisch dest. 96-proz. Äthanol gelöst, mit 0.1g PIO_2 versetzt und geschüttelt, bis 7.4l Wasserstoff aufgenommen sind. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Äthanol auf dem Wasserbad und destilliert den Rückstand i. Vak. Ausb. 13.3g (80% d. Th.) gelbliches Öl vom Sdp.₁₁ 114 (Lit.³⁰⁾; Sdp.₁₂ 116°.

$C_{10}H_{15}N$ (149.2) Ber. N 9.39 Gef. N 9.37

Acetylderivat: Aus 50-proz. Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 113.5° (Lit.³⁰); 112 bis 113.5°).

$C_{12}H_{17}NO$ (191.3) Ber. C 75.35 H 8.96 N 7.37 Gef. C 75.43 H 8.99 N 7.37

2,4-Diäthyl-benzoesäure (XVII): 2g *2,4-Diäthyl-benzonitril* werden mit einer Mischung aus 7ccm konz. Schwefelsäure und 3ccm Wasser 20 Min. auf 180 erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Wasser und extrahiert mit Äther. Die Äther. Phase wird mit 10-proz. Natriumcarbonatlösung durchgeschüttelt und daraus durch Ansäuern ein Öl abgeschieden, das bald krist. erstarrt. Man preßt auf Ton ab und kristallisiert aus 30-proz. Äthanol unter Zusatz von Tierkohle um; haarfeine lange Nadeln vom Schmp. 87°. Ausb. 1g (45% d. Th.). Keine Schmelzpunktsdepression mit der oben erhaltenen *2,4-Diäthyl-benzoesäure (XVII)*.

$C_{11}H_{14}O_2$ (178.2) Ber. C 74.13 H 7.92 Gef. C 74.22 H 7.80

Methyl-vinyl- γ -p-methoxy-phenyl-carbinol XVIII: Zur Darstellung des *p-Methoxyphenyl-lithiums* verwendet man die gleiche Apparatur wie sie auf Seite 460 beschrieben ist. Man bedeckt 8g sehr fein vom Band geschnitztes Lithium mit 100ccm absol. Äther, bringt mit etwa 40 Tropfen einer Lösung von 92g 2mal fraktioniertem *p-Methoxy-brombenzol* in 300ccm absol. Äther die Reaktion in Gang und läßt den Rest unter kräftigem Rühren und Außenkühlung mit Wasser in dünnem Strahl zufließen. Sobald der Äther nicht mehr siedet, rührt man noch 10 Min. Die so erhaltene Lösung der Lithiumverbindung ist etwa 80-proz.; die weitere Umsetzung mit *Methyl-vinyl-keton* (40g) verläuft analog der Vorschrift auf Seite 460. Das rohe Carbinol wird über einer Spur Kaliumcarbonat unter Stickstoff i. Vak. ziemlich rasch destilliert; farblose, ölige Flüssigkeit vom Sdp._{0.5} 109°. Ausb. 56g (77% d. Th.).

$C_{11}H_{14}O_2$ (178.2) Ber. C 74.13 H 7.92 Gef. C 74.10 H 7.77

2-[p-Methoxy-phenyl]-butadien-(1,3) (XIX): 15g *Carbinol XVIII*, 0.1g Hydrochinon und 1 Tropfen Silicon-Emulsion gibt man in einen 30-ccm-Claissen-Kolben und leitet durch die Flüssigkeit etwa 10 Sek. lang aus einer feinen Düse einen mäßigen Strom trockenen Chlorwasserstoffs. Dann erhitzt man ziemlich rasch unter Stickstoff i. Vak., wobei ab 120° Badtemperatur das Dien bei 80–90/0.2–0.3 Torr in rascher Tropfenfolge überzugehen beginnt. Man steigert die Temperatur des Heizbades langsam auf 130°. Nach der Redestillation liegt der Sdp. bei 71/0.1 Torr; Ausb. 8–9g (59–67% d. Th.). Bewegliche, farblose Flüssigkeit

³⁰⁾ I. E. COPENHAVER und E. E. REID, J. Amer. chem. Soc. **49**, 3160 [1927].

von angenehmem Geruch, die sich an der Luft in kurzer Zeit zu einem farblosen, festen Körper polymerisiert; im Kühlschrank ist es über Hydrochinon einige Tage beständig. Das Dien enthält immer noch einige Prozente an XVIII, welches durch Destillation nicht abgetrennt werden kann.

$C_{11}H_{12}O$ (160.2) Ber. C 82.46 H 7.55 Gef. C 81.48 H 7.20

6-[*p*-Methoxy-phenyl]-4-*a*.5.8.8-*a*-tetrahydro-naphthochinon-(1.4) (XX): 5g XIX und 5g *p*-Benzochinon werden in 30ccm Benzol gelöst. Nach eintägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur im Dunkeln haben sich 8g (96% d. Th.) prächtige, hellgelbe Nadeln abgeschieden, die aus Benzol umkristallisiert werden können; Schmp. 132—133°.

$C_{17}H_{16}O_3$ (268.3) Ber. C 76.10 H 6.01 Gef. C 76.32 H 5.96

5.8-Dihydroxy-2-[*p*-methoxy-phenyl]-1.4-dihydro-naphthalin (XXI): 2g XX werden in 20ccm warmem Eisessig gelöst und mit der Mischung aus 0.1ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure und 5ccm Eisessig versetzt; unter Selbsterwärmung erstarrt das Reaktionsgut allmählich zu einem Kristallbrei, der abgesaugt und mit Benzol gewaschen wird. Ausb. 2g. Aus Acetonitril bildet die Substanz farblose Nadeln vom Schmp. 182—183°; in Methanol dunkelrote $FeCl_3$ -Reaktion.

$C_{17}H_{16}O_3$ (268.3) Ber. C 76.10 H 6.01 Gef. C 75.80 H 6.08

Chinhydron: Eine Lösung von 100mg XXI in 3ccm Äthanol läßt man unter häufigem Umschütteln und Luftzutritt stehen. Allmählich wachsen in der tiefroten Lösung blauschwarze, metallisch glänzende Blättchen, und nach etwa 14 Tagen haben sich 80mg abgeschieden. Schmp. 179—180° (aus Äthanol).

$C_{34}H_{30}O_6$ (534.5) Ber. C 76.38 H 5.65 Gef. C 76.13 H 5.63

5.8-Diacetoxy-2-[*p*-methoxy-phenyl]-1.4-dihydro-naphthalin (XXII): 1g XX wird mit 5ccm Acetanhydrid 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; beim Abkühlen erstarrt der Kolbeninhalt zu Kristallen. Man digeriert mit Benzol/Petroläther (1:1), saugt ab und erhält nach dem Umkristallisieren aus Cyclohexan farblose, ineinander verfilzte Nadeln vom Schmp. 134.5°. Ausb. 1.1g (85% d. Th.).

$C_{21}H_{20}O_5$ (352.4) Ber. C 71.58 H 5.72 Gef. C 71.53 H 5.56

Isomeres gelbes Diacetat aus XXI: 0.5g XXI werden mit 3ccm Acetanhydrid 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen scheiden sich hellgelbe Kristalle ab, die nach dem Umkristallisieren aus Benzol bei 166° schmelzen. Ausb. 0.6g (91.5% d. Th.).

$C_{21}H_{20}O_5$ (352.4) Ber. C 71.58 H 5.72 Gef. C 71.27 H 5.80

2.7-Bis-[*p*-methoxy-phenyl]- bzw. 2.6-Bis-[*p*-methoxy-phenyl]-1.1*a*.4.4*a*.5.5*a*.8.8*a*-octahydro-anthrachinon

a) 0.5g XX und 1g XIX werden in 10ccm Toluol durch Erhitzen gelöst und sodann 1 Woche bei Raumtemperatur aufbewahrt. Allmählich fallen 0.6g (85% d. Th.) Addukt aus; aus Xylol farblose Rauten vom Schmp. 221—223°.

$C_{28}H_{28}O_4$ (428.5) Ber. C 78.48 H 6.59 Gef. C 78.43 H 6.51

b) Die Lösung von 1g *p*-Benzochinon und 2g XIX in 20ccm Benzol wird 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten scheiden sich 2.5g eines farblosen, mikrokrist. Stoffes mit dem Schmelzintervall 125—180° aus. Durch 2maliges Auskochen mit Benzol kann XX entfernt werden. Der Rückstand wird aus Xylol umkristallisiert und zeigt dann die gleiche Kristallstruktur und den gleichen Schmp. wie das nach a) gewonnene Produkt. Ausb. 1.5g (33% d. Th.). In konz. Schwefelsäure mit blutroter Farbe löslich.

$C_{28}H_{28}O_4$ (428.5) Ber. C 78.48 H 6.59 Gef. C 78.39 H 6.52

4-[*p*-Methoxy-phenyl]-cyclohexen-(3)-carbonsäure-(1) (XXIII): Eine Lösung von 10 g XIX, 5 g frisch dest. 90-proz. Acrylsäure und 1 g Pikrinsäure in 10ccm Toluol wird im Ölbad auf 110° erhitzt. Sobald die Reaktionsmasse in lebhaftes Sieden gerät, entfernt man das Heizbad und läßt die Umsetzung zu Ende gehen. Beim Abkühlen scheiden sich 6.3 g (51% d. Th.) XXIII ab, die aus Aceton/Äthanol (1:1) farblose Platten vom Schmp. 202–204 bilden. Aus der Mutterlauge konnte keine isomere Säure isoliert werden.

$C_{14}H_{16}O_3$ (232.2) Ber. C 72.39 H 6.94 Gef. C 72.39 H 6.79

4'-Methoxy-biphenyl-carbonsäure-(4) (XXIV): 1 g XXIII wird mit 0.275 g Schwefel 15 Min. auf 230° erhitzt. Innerhalb von 20 Min. steigert man die Temperatur auf 240°, kocht die erhaltene Masse mit 50ccm 10-proz. Kaliumcarbonatlösung aus und filtriert heiß ab. Das Kaliumsalz der Säure scheidet sich beim Abkühlen in glänzenden Blättchen ab, die abgesaugt, in 30ccm heißem Wasser gelöst und dann mit Salzsäure (1:1) versetzt werden. Die ausgefallene Säure wird i. Vak. bei 100° getrocknet und aus Eisessig umkristallisiert; farblose Nadeln vom Schmp. 247–249°. Ausb. 0.7 g (71% d. Th.). Der Misch-Schmp. mit einem nach W. S. JOHNSON, C. D. GUTSCHE und R. D. OFFENHAUER³¹⁾ hergestellten Präparat liegt bei 247–248°.

$C_{14}H_{12}O_3$ (228.2) Ber. C 73.67 H 5.30 Gef. C 73.82 H 5.34

4-[*p*-Methoxy-phenyl]- Δ^3 -tetrahydro-acetophenon (XXV): Die Lösung von 3.2 g XIX, 1.4 g Methyl-vinyl-keton und 50 mg Hydrochinon in 10ccm Benzol wird 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen fallen nach einiger Zeit 2.8 g XXV aus; die eingeeengte Mutterlauge scheidet nochmals 0.5 g aus. Gesamtausb. 3.3 g (84% d. Th.). Aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 102–103°.

$C_{15}H_{18}O_2$ (230.3) Ber. C 78.23 H 7.88 Gef. C 78.18 H 7.83

Oxydation von XXV zur Säure XXIII: Eine aus 1ccm Brom und einer Lösung von 2.8 g Ätznatron in 14ccm Wasser bei 0° bereitete NaOBr-Lösung wird unter Rühren innerhalb 1/2 Stde. bei 35° zu der Lösung von 1 g XXV in 15ccm Dioxan gegeben. Man rührt noch 15 Min. weiter, zerstört das überschüss. OBr³ durch Zugabe von 3 g NaHSO₃, fügt 70ccm Wasser hinzu und destilliert etwa 30ccm des Gesamtvolumens ab, um das Dioxan zu entfernen. Die alkalische Lösung wird mit Äther extrahiert und nach Vertreiben des gelösten Äthers durch kurzzeitiges Erhitzen mit verd. Salzsäure angesäuert. Das ausgefallene Rohprodukt wird in 5ccm heißem Äthanol/Aceton (1:1) aufgenommen und filtriert; beim Stehenlassen kristallisieren 0.25 g (25% d. Th.) XXIII aus, Schmp. 202–204. Keine Schmp.-Depression mit der durch Diensynthese gewonnenen Säure.

$C_{14}H_{16}O_3$ (232.2) Ber. C 72.39 H 6.94 Gef. C 72.63 H 6.88

5-[*p*-Methoxy-phenyl]-2-acetyl-cyclohexen-(4)-carbonsäure-(1) (XXVIa) und 4-[*p*-Methoxy-phenyl]-2-acetyl-cyclohexen-(4)-carbonsäure-(1) (XXVIb): 16 g XIX, 11 g β -Acetylacrylsäure und 0.5 g Hydrochinon werden in 100ccm Benzol gelöst und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Tags darauf haben sich 18 g Addukt vom Schmp. 123–150 abgeschieden. Um nicht umgesetzte β -Acetylacrylsäure zu entfernen, wird das Isomerengemisch zunächst aus 33-proz. Äthanol umkristallisiert. Durch mehrmaliges, fraktioniertes Umkristallisieren aus Benzol werden am Ende erhalten: 11 g XXVIa, farblose, haarfeine Nadeln vom Schmp. 160°.

$C_{16}H_{18}O_4$ (274.3) Ber. C 70.05 H 6.61 Gef. C 70.18 H 6.59

5.7 g XXVIb, farblose, kurze Nadeln vom Schmp. 147–148°, leichter löslich in Benzol als XXVIa.

$C_{16}H_{18}O_4$ (274.3) Ber. C 70.05 H 6.61 Gef. C 70.23 H 6.67

Gesamtausb. 16.7 g (74% d. Th.).

³¹⁾ J. Amer. chem. Soc. **68**, 1648 [1946].

4-[*p*-Methoxy-phenyl]-cyclohexen-(4)-dicarbonsäure-(1.2)-anhydrid (XXVII): Eine Lösung von 1.6 g XIX, 2 g Maleinsäureanhydrid und 50 mg Hydrochinon in 20 ccm Benzol wird 5 Min. unter Rückfluß erhitzt. Während des Abkühlens kristallisieren 1.5 g (69% d. Th.) XXVII aus; die Substanz fällt aus Benzol unter Zusatz von wenig Petroläther in farblosen Kristallen vom Schmp. 127° an.

$C_{15}H_{14}O_4$ (258.3) Ber. C 69.75 H 5.46 Gef. C 69.85 H 5.72

4-[*p*-Methoxy-phenyl]-cyclohexen-(4)-dicarbonsäure-(1.2) (XXVIII): 1 g Anhydrid XXVII wird mit 5 ccm 10-proz. Natriumcarbonatlösung gekocht, bis die Flüssigkeit klar geworden ist. Beim Ansäuern fällt die Dicarbonsäure in quantitat. Ausb. an; aus Eisessig farblose Prismen vom Schmp. 214–216° (u. Aufschäumen).

$C_{15}H_{16}O_5$ (276.3) Ber. C 65.21 H 5.84 Gef. C 64.84 H 5.80

Oxydation von XXVIa zu XXVIII: Eine aus 1 ccm Brom und einer Lösung von 2.8 g Ätznatron in 14 ccm Wasser bei 0° bereitete NaOBr-Lösung wird unter Rühren bei 25° innerhalb von 20 Min. zu der Lösung von 1 g XXVIa in 30 ccm Dioxan gegeben. Man rührt noch 5 Min. bei 35°, gibt überschüss. $NaHSO_3$ sowie 100 ccm Wasser zu und destilliert etwa 60 ccm des Gesamtvolumens ab. Beim Ansäuern fällt die Dicarbonsäure feinkrist. aus und schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Eisessig bei 213–215°; Ausb. 0.55 g (55% d. Th.). Misch-Schmp. mit der durch Hydrolyse des Dienadduktes XXVII erhaltenen Säure XXVIII 213–215°.

$C_{15}H_{16}O_5$ (276.3) Ber. C 65.21 H 5.84 Gef. C 65.28 H 5.97

Oxydation von XXVIb zu XXVIII: Analog der voranstehend beschriebenen Oxydation. Aus 1 g XXVIb werden 0.56 g (56% d. Th.) XXVIII erhalten, die nach dem Umkristallisieren aus Eisessig bei 213–215° schmelzen; Misch-Schmp. 214–216°.

$C_{15}H_{16}O_5$ (276.3) Ber. C 65.21 H 5.84 Gef. C 65.29 H 5.93

4'-Methoxy-3-äthyl-biphenyl-carbonsäure-(4) (XXX):

a) 5 g XXVIb werden nach Clemmensen-Martin reduziert (analog der Vorschrift für die Darstellung von IX). Da das erhaltene sehr zähe Öl keine Neigung zur Kristallisation zeigt und die Destillation große Verluste mit sich bringt, wird das Rohprodukt zur Dehydrierung benutzt. 2 g davon werden mit 0.52 g Schwefel 2 Stdn. auf 230° und 1 Stde. auf 240° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt analog den Angaben für X; es wird bei 180–190°/0.05 Torr sublimiert. Aus Benzol farblose Nadeln vom Schmp. 181–182° in Übereinstimmung mit T. SATO und M. OKI³²⁾, welche die Säure auf andere Weise darstellten. Ausb. 0.1 g (5% d. Th.).

$C_{16}H_{16}O_3$ (256.3) Ber. C 74.98 H 6.29 Gef. C 74.87 H 6.08

b) Eine aus 10 g *p*-Methoxy-brombenzol, 1.3 g Magnesiumspänen und 50 ccm absol. Äther bereitete, filtrierte Grignard-Lösung läßt man unter kräftigem Rühren bei –10° innerhalb 1 Stde. der Lösung von 7 g XVIa in 40 ccm absol. Äther zutropfen. Danach wird noch 1 Stde. bei 0° und 1 Stde. bei Raumtemperatur gerührt. Man zersetzt unter Kühlung mit 30 ccm 2*n* H_2SO_4 , trennt die äther. Schicht ab, extrahiert die wäßr. Phase mit Äther, wäscht die vereinigten Ätherlösungen neutral und trocknet über Na_2SO_4 . Nach dem Entfernen des Äthers bleiben 12 g des rohen 2-Äthyl-4-[*p*-methoxy-phenyl]-cyclohexanol-(4)-carbonsäure-(1)-äthylesters (XXIX) als gelbliches Öl zurück. 2 g davon werden mit 0.4 g Schwefel auf 210° erhitzt; es entweicht Wasser und die H_2S -Entwicklung beginnt. Man hält die Temperatur 2 Stdn. auf 210 bis 220° und 2 Stdn. auf 230–240° und verseift dann die erkaltete Masse durch 5 stdg. Kochen unter Rückfluß mit 20 ccm 20-proz. methanol. Kalilauge. Das Methanol wird i. Vak. entfernt, der Rückstand in Wasser aufgenommen, die alkalische Lösung durch Ausschütteln mit Äther von Neutralstoffen befreit und angesäuert. Das ausgeschiedene Öl wird in Äther gelöst, und

³²⁾ Bull. chem. Soc. Japan **30**, 958 [1957]; C. A. **52**, 9041e [1958].

bei langsamem Eindunsten der Lösung fallen nach und nach 0.38 g (23%, d. Th.) fast farblose Kristalle aus. Es wird abfiltriert, mit Äther nachgewaschen und aus Benzol umkristallisiert: farblose Nadeln vom Schmp. 182°; der Misch-Schmp. mit dem nach a) gewonnenen Produkt liegt bei 181—182°.

$C_{16}H_{16}O_3$ (256.3) Ber. C 74.98 H 6.29 Gef. C 75.00, 74.87 H 6.04, 6.14

4'-Methoxy-4-äthyl-biphenyl-carbonsäure-(3), XXXI; 5 g XXVIa werden nach Clemmensen-Martin reduziert (analog der Vorschrift für die Darstellung von IX, jedoch Verkürzung der Reduktionszeit auf 12 Stdn.). Man erhält 4 g eines sehr zähen Öles vom Sdp._{0.05} 164—166°, das nicht zur Kristallisation gebracht werden kann. 1.5 g davon werden mit 0.4 g Schwefel 3 Stdn. auf 230° erhitzt; zum Schluß steigert man die Temperatur auf 240—250° und beläßt hierbei 1 Stde. Das erkaltete Produkt wird analog der Vorschrift für X aufgearbeitet; es wird bei 190°/0.02 Torr sublimiert, Ausb. 0.15 g (10%, d. Th.). Aus Benzol farblose Platten vom Schmp. 184—185°.

$C_{16}H_{16}O_3$ (256.3) Ber. C 74.98 H 6.29 Gef. C 74.82 H 6.38

EMIL BUCHTA und GERHARD SATZINGER

**Ringschlußreaktion des 4-Oxo-1-propionyl-pentan-
carbonsäure-(1)-äthylesters**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen

Chem. Ber. 92. Jahrg., 1959

Nr. 2, Seiten 468–471

EMIL BUCHTA und GERHARD SATZINGER¹⁾

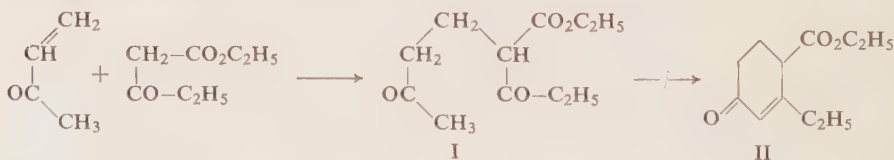
Ringschlußreaktion des 4-Oxo-1-propionyl pentan-carbonsäure-(1)-äthylesters

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen

(Eingegangen am 24. Oktober 1958)

Die unter verschiedenen Bedingungen durchgeführte Cyclisierung des im Titel genannten Esters wird beschrieben.

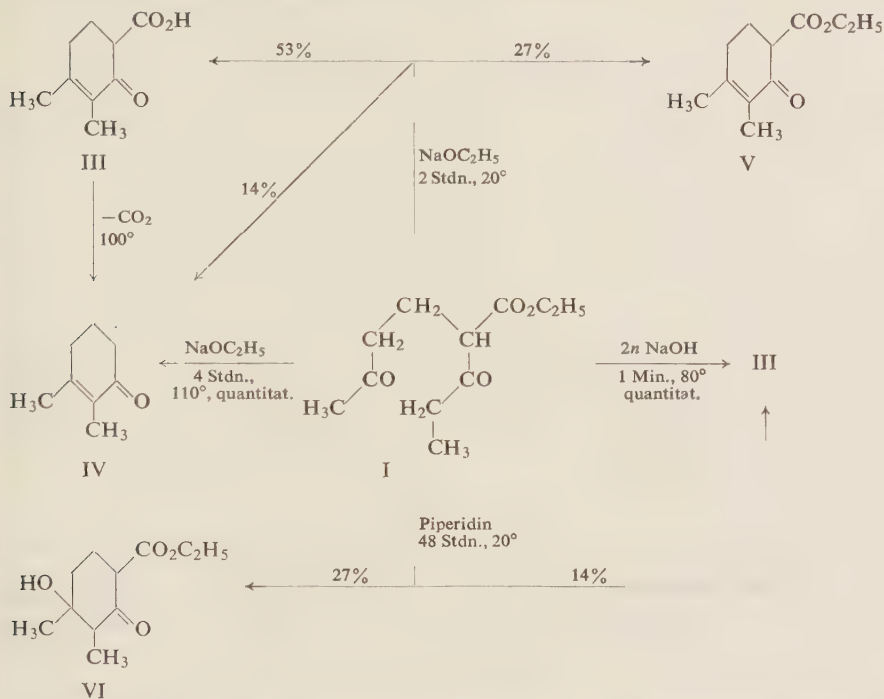
Den in der vorstehenden Mitteilung²⁾ durch Diensynthese und anschließende Enolätherspaltung erhaltenen 2-Äthyl-cyclohexanon-(4)-carbonsäure-(1)-äthylester wollten wir noch auf andere Weise darstellen. Wir addierten Propionylessigsäure-äthylester in Gegenwart katalytischer Mengen Natriumäthylat an Methyl-vinyl-keton und erwarteten, daß der gebildete 4-Oxo-1-propionyl-pentan-carbonsäure-(1)-äthylester (I) den Ring zum 2-Äthyl-cyclohexen-(2)-on-(4)-carbonsäure-(1)-äthylester (II) schließen würde. Durch katalytische Hydrierung erhielt man den gewünschten Ester.



¹⁾ Teil der Dissertat. G. SATZINGER, Univ. Erlangen 1958 (experimentell abgeschlossen im August 1957).

²⁾ E. BUCHTA und G. SATZINGER, Chem. Ber. **92**, 449 [1959].

Die Cyclisierung von I führte jedoch in keinem Falle zum ungesättigten Ester II, wie aus der Übersicht zu ersehen ist.



Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir für finanzielle Unterstützung der Arbeit sowie für ein G. Satzinger gewährtes Stipendium.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

4-Oxo-1-propionyl-pentan-carbonsäure-(1)-äthylester (I): 35g Propionylessigsäure-äthylester werden mit 1 ccm Natriumäthylatlösung (0.23 g Natrium in 4 ccm absol. Äthanol) versetzt; dazu läßt man unter Rühren 17 g frisch dest. wasserfreies *Methyl-vinyl-keton* tropfen und hält durch zeitweilige Kühlung mit Wasser die Innentemperatur auf 30–35°. Am andern Tag wird das gelbe Produkt in Äther aufgenommen, die äther. Lösung mit verd. Essigsäure und dann mit Wasser durchgeschüttelt und über Na₂SO₄ getrocknet. Der Äther wird entfernt, und bei der Destillation des Rückstandes erhält man 40 g (77 % d. Th.) farbloses Öl vom Sdp._{0.05} 117°, das in verd. Lauge löslich ist und eine violette FeCl₃-Reaktion gibt.

C₁₁H₁₈O₄ (214.2) Ber. C 61.66 H 8.47 Gef. C 61.70 H 8.27

Cyclisierung von I mit Natriumäthylat

Zu 11 g I fügt man tropfenweise unter Rühren langsam eine Lösung von 1.2 g Natrium in 26 ccm absol. Äthanol und läßt 2 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Danach zieht man das Äthanol i. Vak. bei 30° ab, säuert das zurückbleibende Produkt mit eiskalter, verd. Salzsäure an und extrahiert mit Äther. Die äther. Lösung wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Aus dieser Lösung fallen beim Ansäuern 5 g (53 % d. Th.) 3.4-Di-

methyl-cyclohexen-(3)-on-(2)-carbonsäure-(1) (III), die aus Benzol/Petroläther (1:1) als farblose Blättchen vom Schmp. 96° (Zers.) anfallen. Die Säure zeigt eine blaugrüne FeCl_3 -Reaktion in Methanol.

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$ (168.2) Ber. C 64.27 H 7.19 Gef. C 64.36 H 7.14

Nach dem Entfernen des Äthers wird der neutrale Rückstand destilliert. Man erhält 2 Fraktionen: a) 2,3-Dimethyl-cyclohexen-(2)-on-(1) (IV); farblose, bewegliche Flüssigkeit vom Sdp.₁₁ 88–90°. Ausb. 1 g (14 % d. Th.).

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}$ (124.2) Ber. C 77.37 H 9.74 Gef. C 77.22 H 9.63

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus Äthanol lange, blutrote Nadeln vom Schmp. 197–198°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ (304.3) Ber. C 55.25 H 5.30 N 18.41 Gef. C 54.82 H 5.38 N 18.04

b) 3,4-Dimethyl-cyclohexen-(3)-on-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester (V): Bei 112–113°/0.05 Torr destillieren 3 g (27 % d. Th.) farbloses Öl; die Verbindung liefert wegen ihres geringen Gehaltes an Ausgangsmaterial I (Sdp._{0.05} 117°) Analysen, deren C-Werte um 1–2 % niedriger sind als der Formel $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$ entspricht. Jedoch zeigt das orangerote 2,4-Dinitro-phenylhydrazon vom Schmp. 117° (Nadeln aus Äthanol) die richtigen Analysenwerte. I bildet kein krist. 2,4-Dinitro-phenylhydrazon.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$ (376.4) Ber. C 54.25 H 5.36 N 14.89 Gef. C 54.29 H 5.26 N 15.02

Das 2,3-Dimethyl-cyclohexen-(2)-on-(1) (IV) erhält man auch durch Ringschluß von I und Decarbäthoxylierung mit Natriumäthylat: 11 g I werden mit einer Lösung von 1.2 g Natrium in 25 cm absol. Äthanol im Ölbad (110°) 4 Stdn. in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Der zunächst zähe Kolbeninhalt wird allmählich dünnflüssig. Nach dem Abkühlen entfernt man das Äthanol i. Vak. und säuert den Rückstand an, wobei eine lebhafte CO_2 -Entwicklung zu beobachten ist. Das abgeschiedene Öl wird in Äther aufgenommen, 2 mal mit wenig eiskalter 2*n* NaOH und je einmal mit verd. Essigsäure und Wasser durchgeschüttelt. Die über Na_2SO_4 getrocknete äther. Lösung wird abgedampft und der Rückstand i. Vak. destilliert. Sdp.₁₂ 87–88°. Ausb. 7 g (97 % d. Th.); das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon schmilzt bei 197–198°.

Cyclisierung von I mit Natronlauge

Die 3,4-Dimethyl-cyclohexen-(3)-on-(2)-carbonsäure-(1) (III) wird auch erhalten, wenn man die Lösung von 1 g I in 5 cm 2*n* NaOH 1 Min. auf 80° erhitzt und danach unter Kühlung ansäuert. Ausb. 0.74 g (97 % d. Th.) vom Schmp. 96° (Zers.). Beim Erhitzen über den Schmp. wird die Säure decarboxyliert:

0.2 g III erhitzt man 2 Min. auf 100°, wobei unter Aufschäumen Verflüssigung eintritt. Man gibt Äthanol zu und fällt mit einer 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung das 2,3-Dimethyl-cyclohexen-(2)-on-(1)-2,4-dinitro-phenylhydrazon vom Schmp. 197–198° aus; Ausb. 0.45 g (95 % d. Th.).

Cyclisierung von I mit Piperidin

11 g I und 1 g Piperidin werden gut vermischt und 2 Tage bei 20° aufbewahrt. Dann säuert man mit eiskalter, verd. Salzsäure an und extrahiert mit Äther. Die Ätherphase wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, aus der sich beim Ansäuern 1 g (14 % d. Th.) III vom Schmp. 96° (Zers.) abscheiden. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird die äther. Lösung eingeeengt und der Rückstand i. Vak. fraktioniert; man erhält 3 g (27 % d. Th.)

3,4-Dimethyl-cyclohexanol-(4)-on-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester (VI) als zähe, gelbliche Flüssigkeit vom Sdp._{0.05} 124°.

$C_{11}H_{18}O_4$ (214.2) Ber. C 61.66 H 8.47 Gef. C 61.26 H 8.53

Beim Kochen mit saurer, äthanol. 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung entsteht unter Abspaltung von Wassr das bei 117° schmelzende 2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Esters V.

SONDERDRUCK AUS
CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft

EMIL BUCHTA und GERHARD SATZINGER

2-Methyl-protoanemonin und 2.2'-Dimethyl-anemonin

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen

Chem. Ber. 92. Jahrg., 1959

Nr. 2, Seiten 471–474

EMIL BUCHTA und GERHARD SATZINGER ¹⁾

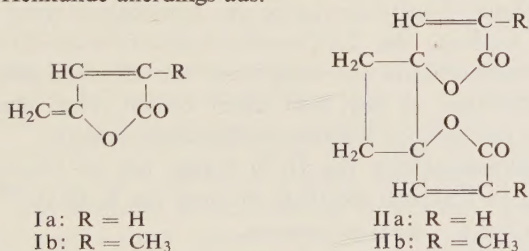
2-Methyl-protoanemonin und 2.2'-Dimethyl-anemonin

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen

(Eingegangen am 24. Oktober 1958)

α -Methyl- β -acetyl-acrylsäure gibt beim Erwärmen mit Acetylchlorid und wenig konz. Schwefelsäure das flüssige 2-Methyl-protoanemonin, das sich nach kurzer Zeit in eine feste Masse umwandelt, aus der das kristalline 2.2'-Dimethyl-anemonin vom Schmp. 135–136° erhalten wird.

Von den zahlreichen, in höheren Pflanzen vorkommenden antibiotisch wirkenden Stoffen ist nur von einigen die genaue Konstitution bekannt. Dazu gehört das aus der Butterblume und aus Küchenschellen gewonnene Protoanemonin ²⁾, dem nach Y. ASAHINA ³⁾ die Konstitution Ia zukommt und das auch synthetisch ⁴⁾ zugänglich ist. Es ist ebenso wie das aus ihm durch Dimerisierung gebildete Anemonin (IIa) gegen grampositive und gramnegative pathogene Keime und säurefeste Bakterien wirksam. Die große Giftigkeit der beiden ungesättigten Lactone schließt ihre Verwendung in der Heilkunde allerdings aus.



Nachdem die α -Methyl- β -acetyl-acrylsäure (III) ⁵⁾ nun gut zugänglich ist, haben wir daraus das 2-Methyl-protoanemonin (Ib) dargestellt und mit dem Naturstoff (Ia)

¹⁾ Teil der Dissertat. G. SATZINGER, Univ. Erlangen 1958 (experimentell abgeschlossen im August 1957).

²⁾ H. MEYER, Mh. Chem. **17**, 283 [1896]; **20**, 634 [1899].

³⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 914 [1914]; Acta phytochim. [Tokyo] **1**, 1 [1922]; C. **1922** III, 712.

⁴⁾ a) I. E. MUSKAT, B. C. BECKER und J. S. LOWENSTEIN, J. Amer. chem. Soc. **52**, 326 [1930]. b) E. SHAW, J. Amer. chem. Soc. **68**, 2510 [1946]. c) CHR. GRUNDMANN und E. KOBER, J. Amer. chem. Soc. **77**, 2332 [1955].

⁵⁾ E. BUCHTA und G. SATZINGER, Chem. Ber. **92**, 468 [1959], vorstehend.

2,2'-Dimethyl-anemonin (IIb)

a) 2 g *Ib* läßt man in einem offenen Gefäß in diffusem Tageslicht stehen. Nach etwa 40 Stdn. hat sich der Inhalt vollständig zu einer farblosen, glasigen Masse verfestigt. Das Produkt wird im Mörser zerrieben und mehrmals mit Essigester ausgekocht, wobei der größte Teil ungelöst bleibt und höher polymeres *Ib* sein dürfte. Das Filtrat wird weitgehend eingeeengt und mit der gleichen Menge Äther versetzt. Beim Stehenlassen scheiden sich Kristalle ab, die nach dem Umkristallisieren aus Cyclohexan/Benzol (1:1) wohlgeformte farblose Blättchen vom Schmp. 135–136° darstellen; Ausb. etwa 50 mg. Die Substanz ist schwer löslich in Wasser und Äther, leicht in den meisten organischen Lösungsmitteln außer Petroläther und Cyclohexan; außerdem ist sie löslich in heißer Natriumcarbonat-Lösung. Mit Legal-Reagenz gibt sie eine dunkelrote Farbreaktion.

$C_{12}H_{12}O_4$ (220.2) Ber. C 65.44 H 5.49 Gef. C 65.38 H 5.57

b) 0.6 g *Ib* werden gut verschlossen und vor Licht geschützt aufbewahrt. Nach 10 Tagen ist der Gefäßinhalt krist. erstarrt; der größte Teil löst sich in Essigester. Aufarbeitung wie unter a) beschrieben; Schmp. 135–136°, Ausb. 0.3 g (50 % d. Th.).

$C_{12}H_{12}O_4$ (220.2) Ber. C 65.44 H 5.49 Gef. C 65.58 H 5.29

Lebenslauf

Am 29. Juni 1930 wurde ich, Gerhard Satzinger, als Sohn des Fernfahrers Konrad Satzinger und seiner Ehefrau Kunigunde, geb. Schmitt, in Nürnberg geboren und bald darauf nach evangelischem Bekenntnis getauft.

Vom 1. April 1937 bis 15. Juli 1941 besuchte ich dort die Volkshauptschule in der Knauerstraße. Am 15. September 1941 trat ich in die Dürer-Oberrealschule, Nürnberg, Sietelstraße, ein. Die Reifeprüfung bestand ich am 13. Juli 1950.

Am 2. November 1950 begann ich das Studium der Chemie an der Universität Erlangen. Die Diplomchemiker-Vorprüfung legte ich am 14. Dezember 1953 ab, den mündlichen Teil der Diplomchemiker-Hauptprüfung am 26. Mai 1955. Die Diplomarbeit beendete ich am 15. Mai 1956.

